

REC'D 12 JAN 2004

WIEC

POT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

PCT/EP03/12346

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N.

PI2003 A 000013

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
deposuiti con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Roma, il 26 NOV. 2003

per IL DIRIGENTE
Paola Giuliano
Dr.ssa Paola Giuliano

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

CHIARELLI PIERO

1) Denominazione Residenza San Giuliano Terme (Pi) - Via Cantani N. 1/B codice CHRPR157201049V

2) Denominazione Residenza

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome _____ cod. fiscale _____

denominazione studio di appartenenza _____

via _____ n. _____ città _____ cap. _____ (prov) _____

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via | Cantani | n. | 1/B | città | San Giuliano Terme | cap | 56017 | (prov) | Pi |

D. TITOLO

classe proposta (sa/ci/sci)

gruppo/sottogruppo

Rilascio controllato e continuato di Rifaxamina ed altre sostanze, nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici ed alla superficie di cateteri

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO

SE Istanza: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

cognome nome

1) CHIARELLI PIERO

3)

2)

4)

F. PRIORITY

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato

S/R

SCIOLGIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

1) _____	2) _____	3) _____	4) _____
5) _____	6) _____	7) _____	8) _____
9) _____	10) _____	11) _____	12) _____
13) _____	14) _____	15) _____	16) _____
17) _____	18) _____	19) _____	20) _____
21) _____	22) _____	23) _____	24) _____
25) _____	26) _____	27) _____	28) _____
29) _____	30) _____	31) _____	32) _____
33) _____	34) _____	35) _____	36) _____
37) _____	38) _____	39) _____	40) _____
41) _____	42) _____	43) _____	44) _____
45) _____	46) _____	47) _____	48) _____
49) _____	50) _____	51) _____	52) _____
53) _____	54) _____	55) _____	56) _____
57) _____	58) _____	59) _____	60) _____
61) _____	62) _____	63) _____	64) _____
65) _____	66) _____	67) _____	68) _____
69) _____	70) _____	71) _____	72) _____
73) _____	74) _____	75) _____	76) _____
77) _____	78) _____	79) _____	80) _____
81) _____	82) _____	83) _____	84) _____
85) _____	86) _____	87) _____	88) _____
89) _____	90) _____	91) _____	92) _____
93) _____	94) _____	95) _____	96) _____
97) _____	98) _____	99) _____	100) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. ss.

Doc. 1) PROV. n. pag 109 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) PROV. n. inv. 109 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) RIS. lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4) RIS. designazione inventore

Doc. 5) RIS. documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) RIS. autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7) RIS. nominativo completo del richiedente

8) attestato di versamento, totale lire 100 Euro Centosessantadue/69

COMPILATO IL 20/02/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I) Piero Chiarelli

CONTINUA S/NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIENDE COPIA AUTENTICA S/NO

SCIOLGIMENTO RISERVE	Data _____	N° Protocollo _____
1) _____	2) _____	3) _____
4) _____	5) _____	6) _____
7) _____	8) _____	9) _____
10) _____	11) _____	12) _____
13) _____	14) _____	15) _____
16) _____	17) _____	18) _____
19) _____	20) _____	21) _____
22) _____	23) _____	24) _____
25) _____	26) _____	27) _____
28) _____	29) _____	30) _____
31) _____	32) _____	33) _____
34) _____	35) _____	36) _____
37) _____	38) _____	39) _____
40) _____	41) _____	42) _____
43) _____	44) _____	45) _____
46) _____	47) _____	48) _____
49) _____	50) _____	51) _____
52) _____	53) _____	54) _____
55) _____	56) _____	57) _____
58) _____	59) _____	60) _____
61) _____	62) _____	63) _____
64) _____	65) _____	66) _____
67) _____	68) _____	69) _____
70) _____	71) _____	72) _____
73) _____	74) _____	75) _____
76) _____	77) _____	78) _____
79) _____	80) _____	81) _____
82) _____	83) _____	84) _____
85) _____	86) _____	87) _____
88) _____	89) _____	90) _____
91) _____	92) _____	93) _____
94) _____	95) _____	96) _____
97) _____	98) _____	99) _____
100) _____	101) _____	102) _____



10,33 Euro

CAMERA DI COMMERCIO L. A. A. D.

PISA

50

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

PI2003A000013

Reg.A

50000

DUE MILA LIRE

VENTUNO

FEBBRAIO

L'anno millenovemila

1, il giorno

del mese di

Il(I) richiedente(I) sopraindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 1 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprisposto.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE RODANTE



IL DEPOSITANTE
Piero Chiarelli

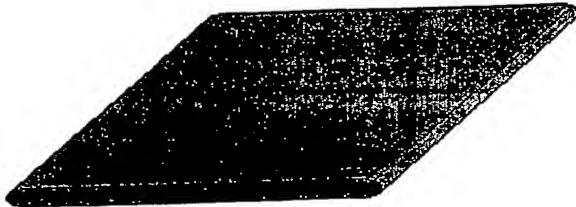
UFFICIALE RODANTE
Piero

PROSPETTO A**RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE**NUMERO DOMANDA PI2003A000013

REG. A

DATA DI DEPOSITO 21.02.2003DATA DI RILASCIO —/—/—**NUMERO BREVETTO****A. RICHIEDENTE (I)**Denominazione Chiarelli PieroResidenza San Giuliano Terme (Pi) - Via Cantani N. 1/B**D. TITOLO**Rilascio controllato e continuato di Rifaxima ed altre sostanze, nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici ed alla superficie di cateteriClasse proposta (sez/cl/sc) —/—(gruppo/sottogruppo) —/—**L. RIASSUNTO**

La presente invenzione consiste in un metodo efficace ed adeguato per il rilascio controllato e continuato di rifaxima nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici e alla superficie di cateteri. In particolare l'invenzione permette l'uso della rifaxima al di fuori dell'intestino unica sede nel corpo umano in cui è attualmente utilizzabile. L'invenzione impedisce che la rifaxima si disperda nella sede d'applicazione, che i suoi cristalli conferiscano ai tessuti un'antiestetica intensa colorazione rossa e fa sì che la sua concentrazione si mantenga costante nel tempo ed a lungo efficace.

**M. DISEGNO**

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE INDUSTRIALE DAL TITOLO: "Rilascio controllato e continuato di Rifaximina ed altre sostanze, nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici ed alla superficie di cateteri"

PRESENTATO DA:

PIERO CHIARELLI

San Giuliano Terme (Pi)

La Rifaximina è conosciuta come un potente ed efficace antibiotico a largo spettro. Il suo uso attualmente è relegato, con successo, nella profilassi e cura delle diarree ed infezioni intestinali. Una caratteristica ulteriore che rende prezioso tale antibiotico è la sua totale non assorbibilità attraverso le mucose ed i tessuti. Questo fatto sarebbe di enorme vantaggio per il paziente in un uso locale dello stesso, perché si potrebbe avere una somministrazione ad alte concentrazioni, con maggiore efficacia, senza un riscontro sistemico e quindi effetti collaterali. D'altro canto la Rifaximina possiede una bassissima solubilità nei liquidi fisiologici, per la qual cosa permane sotto forma di cristalli di intensa colorazione rossa, nel loco di somministrazione, cosa che ne impedisce l'uso in tutti quei siti, come la bocca, dove il paziente desidera mantenere un accettabile aspetto estetico. Inoltre la granularità fa sì che il farmaco abbia un picco di concentrazione, al momento dell'applicazione, e poi si disperda velocemente dalla sede in cui è somministrato, e perda la sua efficacia. In realtà, un dosaggio continuo e calibrato nel tempo di rifaximina sarebbe auspicabile e renderebbe possibile il suo utilizzo al di fuori dell'intestino.

Una classe importante di materiali è quella dei materiali cosiddetti bifasici. Essi sono costituiti da due fasi: una matrice solida ed elastica che permette di mantenere una forma propria, ed una parte liquida che riempie i pori o gli interstizi molecolari, all'interno di essa. A testimonianza della loro importanza, si può osservare che la stragrande maggioranza dei tessuti biologici quali: la cartilagine, il derma, gli endoteli, i tendini, la materia grigia del cervello, i cromosomi e i vari organuli di una cellula; sono materiali bifasici.

Il volume e la forma che mezzi bifasici assumono derivano dall'equilibrio di più forze; in maniera esemplificata, si può dire che il fluido entra nei pori, o negli spazi intermolecolari della matrice solida (rete polimerica), e la rigonfia per un effetto di "suzione". Questo fenomeno è generato dall'affinità (forza attrattiva) esistente tra le



Piero Chiarelli

molecole del fluido e quelle della matrice solida. A questa tendenza al rigonfiamento si oppone l'elasticità della matrice solida che subisce la dilatazione.

Variando l'affinità tra il polimero, costituente la rete polimerica (matrice solida), ed il fluido, si può regolare il contenuto d'acqua all'interno di un materiale bifasico dove il rapporto in peso tra fluido (acqua) e parte solida (rete polimerica) può arrivare a valori anche superiori a 10.

La presente invenzione consiste nell'aver ideato un nuovo metodo e modo di somministrazione della rifaximina che ha il vantaggio di essere dosato e continuato nel tempo, e nell'aver formulato e realizzato i materiali, o dispositivi, che lo attuano. Tale modo permette un uso della rifaximina al di fuori dell'intestino (nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici e alla superficie di cateteri) ad un dosaggio molto più alto di quello sistematico ottenibile con antibiotici simili, e a lungo nel tempo; inoltre, esso ne evita la dispersione nel loco di somministrazione ed il conferimento di una intensa colorazione rossa ai tessuti. Le rivendicazioni in calce alla presente descrizione definiscono l'invenzione. In particolare, l'invenzione prevede l'impiego di una matrice solida ed elastica, che contiene internamente un fluido interstiziale. Il materiale può ospitare al suo interno, assieme al liquido interstiziale, il medicinale in cristalli che, sciogliendosi, viene ceduto a detto liquido e, quindi, gradualmente all'esterno. Questa caratteristica, nel caso della rifaximina, impedisce che essa si disperda, dal sito d'applicazione, che i suoi cristalli conferiscano ai tessuti un'antiestetica intensa colorazione rossa, e fa sì che la sua concentrazione si mantenga costante nel tempo ed a lungo efficace. Inoltre, siccome la rifaximina è poco solubile, non tutti i mezzi bifasici realizzano una cessione sufficiente ed ottimale del farmaco; è, quindi, oggetto della presente invenzione, anche l'utilizzo del meccanismo di regolazione dell'assorbimento di fluido (acqua) all'interno dei mezzi bifasici, attraverso una loro mirata formulazione, al fine di aumentare e regolare il discioglimento ed il rilascio della rifaximina fino a dosaggi elevati e di estrema efficacia.

A scopo esemplificativo viene fornito un esempio, con più varianti, del procedimento per produrre un tale materiale anche se tutti polimeri dotati di gruppi carbossilici e/o amminici (poliacidi, polibasi e polianfoterici), o idrofilici come: polisaccaridi (xanthan, guar e simili), alchil cellulosa, idrossialchil cellulosa, polivinilsulfonati, poliacrilati, poliacrilammidi e simili, i policarbossilati di vinile e l'idrossipropilmetil cellulosa sono egualmente utilizzabili per l'ottenimento di un materiale per la cessione efficace di rifaximina controllata e continua.



Piero Chiarrelli

Esempio: idrogele descritto in EP-A-0 058 497, ad esempio ma non esclusivamente, Alcol polivinilico (PVA) (di peso molecolare preferibilmente ma non esclusivamente tra 500.000 e 10.000) viene dissolto in acqua, preferibilmente ma non esclusivamente ad una concentrazione del 10% in peso (ad esempio in una soluzione acquosa di PVA del peso complessivo di 100 g si avranno 10 g di PVA e 90 g di acqua). In questa soluzione si aggiunge acido poliacrilico (preferibilmente ma non esclusivamente del peso molecolare tra 4.000.000 e 500 ad una concentrazione preferibilmente ma non esclusivamente tra 0,2% e 20% in peso). Sono da considerarsi equivalenti all' acido poliacrilico, di cui sopra, tutti quei polimeri poliacrilici reticolati, come quelli disponibili commercialmente sotto i marchi Carbopol e Carbomer.

In questa soluzione si aggiunge – ma è possibile anche un procedimento che non lo preveda – acido ialuronico (preferibilmente ma non esclusivamente del peso molecolare tra 4.000.000 e 100 ad una concentrazione tra 0,5% e 20% in peso).

In questa soluzione si aggiunge – ma è possibile anche un procedimento che non lo preveda – un polimero bioadesivo (in seguito indicato più semplicemente come adesivo), preferibilmente ma non esclusivamente: polimeri siliconici, poliisobutilene, polimeri acrilici, poliossietilene, Polycarbophil, Carbopol, idrossipropilmethylcellulosa, carbossimethylcellulosa, idrossipropilmethylcellulosa, idrossietilmethylcellulosa, gomma Guar, alginati; drum-dried waxy maize starch (più comunemente indicato con la sigla DDWM) che conferiscono, al materiale finale, proprietà adesive.

Nella soluzione viene dissolta la rifaximina in concentrazione desiderata, preferibilmente ma non esclusivamente tra 0,5% e 30% in peso.

Per rendere tale composto della consistenza d'impiego, esso viene sottoposto a cicli di raffreddamento e di riscaldamento (preferibilmente ma non esclusivamente in numero tra uno e nove, preferibilmente ma non esclusivamente in un intervallo di temperatura compreso tra +20°C e -90°C.

In alternativa, per rendere tale composto della consistenza d'impiego, esso può essere sottoposto al processo di liofilizzazione (freezing-drying) come esposto da C. Callens, E. Adrians, K. Dierckens, J.P. Remon sul journal of Controlled Release, volume 76 dell'anno (2001), a pagina 83.

In ulteriore alternativa, per rendere tale composto della consistenza d'impiego, si può agire producendo la

Piero Chiarelli

reticolazione (ossia dei legami chimico-fisici) tra le molecole del polimero adesivo, quando presente.

Facoltativamente, il materiale può contenere e rilasciare altri medicinali in associazione alla rifaximina come ad esempio antibiotici in genere, antinfiammatori, antidolorifici, anestetici, anticoagulanti ed altro che si renda utile.

Nel seguito il trovato è meglio descritto per mezzo di disegni che mostrano una pratica esemplificazione non limitativa del trovato stesso.

La Fig. 1 mostra una schematizzazione del dispositivo in forma di cuscinetto o pellicola; la

Fig. 2 mostra la sezione del dispositivo secondo la linea I – I di figura 1, nel caso in cui l'adesivo 2 è mescolato omogeneamente all'interno del materiale polimerico 1; la

Fig. 3 mostra la sezione del dispositivo secondo la linea I – I di figura 1, nel caso in cui l'adesivo nastriforme, traforato o no, 3 è applicato alla superficie esterna del materiale polimerico; la

Fig. 4 mostra la sezione del dispositivo secondo la linea I – I di figura 1, nel caso in cui un nastro biadesivo, traforato o no, 4 è applicato alla superficie interna del materiale polimerico.

Una modalità di applicazione del materiale secondo l'invenzione, può avvenire mediante una sua semplice pressione sulla superficie di interesse cui si fissa grazie all'adesivo 2 contenuto in esso (figura 2), che ne garantisce la stabilità della sede e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso. Alternativamente, la protesi può essere posta a diretto contatto con la mucosa o altro tessuto e l'elemento adesivo 3 (traforato o no) può trovarsi sovrapposto al materiale, e sporgente oltre lo stesso (figura 3) per aderire alla superficie della mucosa o del tessuto limitrofo e garantire al trovato la stabilità della sede. Ulteriori modalità di applicazione del materiale secondo l'invenzione possono avvenire mediante l'impiego di un elemento nastriforme biadesivo 4, traforato o no, frapposto tra la mucosa, o altro tessuto, ed il materiale stesso (figura 4).

L'applicazione non richiede alcun precedente rilievo della morfologia della sede, poiché l'elasticità del materiale e dell'elemento adesivo consentono la perfetta adattabilità a qualsiasi collocazione.

Una ulteriore modalità di applicazione nel retto e in vagina avviene tramite inserzione del materiale in forma, preferibilmente ma non esclusivamente cilindrica con l'estremità arrotondata, o di candeletta, con eventuale, filo o dispositivo, per la sua estrazione e recupero alla fine dell'utilizzo.



Piero Chiarelli

PI 2003 A 000013

RIVENDICAZIONI

1. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina senza che essa, usualmente sotto forma di polvere micronizzata o pomata, si disperda nella sede di somministrazione e produca un'antiestetica intensa colorazione rossa.

2. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina senza che essa, usualmente sotto forma di polvere micronizzata o pomata, si disperda nella sede di somministrazione e produca un'antiestetica intensa colorazione rossa, nel cavo oro-faringeo o nasale, nel retto ed in vagina, in dispositivi medici ed alla superficie di cateteri.

3. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina per mezzo di un materiale, o dispositivo, caratterizzato dal fatto di essere bifasico, cioè, elastico e capace di assorbire fluido in dosi appropriate nei suoi pori o negli interstizi molecolari, al fine di evitare che essa, usualmente sotto forma di polvere micronizzata o pomata, si disperda nella sede di somministrazione e produca un'antiestetica intensa colorazione rossa.

4. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina per mezzo di un materiale, o dispositivo, caratterizzato dal fatto di essere bifasico, cioè, elastico e capace di assorbire fluido in dosi appropriate nei pori o negli interstizi molecolari, al fine di evitare che essa, usualmente sotto forma di polvere micronizzata o pomata, si disperda nella sede di somministrazione e produca un'antiestetica intensa colorazione rossa, nel cavo oro-faringeo o nasale, nel retto ed in vagina, in dispositivi medici ed alla superficie di cateteri.

5. Rilascio controllato e continuato di clorexidina nel cavo oro-faringeo o nasale, per mezzo di un materiale, o dispositivo, caratterizzato dal fatto di essere bifasico cioè, elastico e capace di assorbire fluido in dosi appropriate nei pori o negli interstizi molecolari, e non riassorbibile dal corpo umano.

6. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di assorbire acqua al suo interno per mezzo di almeno uno dei seguenti materiali: polimeri idrofilici, polimeri polielettroliti, polimeri aventi gruppi carbossilici e/o amminici, polimeri acrilici, polimeri e copolimeri dell'acido ialuronico ed altri polimeri come: polisaccaridi (xanthan, guar e simili), alchil cellulosa, idrossialchil cellulosa, polivinilsulfonati, poliacrilati, poliacrilammidi e

Piero Chiosi e altri

ny.

simili, policarbossilati di vinile e idrossipropilmethyl cellulosa.

7. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di contenere al suo interno un materiale che aumenti la solubilità della rifaximina come, preferibilmente ma non esclusivamente tensioattivi, alcoli grassi (fatty alcohol), esteri grassi (fatty ether), esteri di acidi grassi preferibilmente ma non esclusivamente di polioli come propilene glicole e glicerolo, composti organici o polimerici contenenti contemporaneamente gruppi idrofobici e idrofilici, e/o alchilenici o alchenilici.

8. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico a base di acido poliacrilico e/o alcool polivinilico e/o acido ialuronico e/o altri polimeri come: polisaccaridi (xanthan, guar e simili), alchil cellulosa, idrossialchil cellulosa, polivinilsulfonati, poliacrilati, poliacrilammidi e simili e, soprattutto, i policarbossilati di vinile e l'idrossipropilmethyl cellulosa.

9. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere ottenuto, o sintetizzato, attraverso cicli successivi di raffreddamento e di riscaldamento, preferibilmente ma non esclusivamente in un intervallo di temperatura compreso tra +20°C e -90°C.

10. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere ottenuto, o sintetizzato, mediante un processo di, totale o parziale, liofilizzazione; cioè di disidratazione, parziale o totale, attraverso congelamento e successivo abbassamento di pressione per provocare la sublimazione dell'acqua ghiacciata all'interno del materiale.

11. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico contenente rifaximina sia, sciolta nella soluzione interstiziale, sia in cristalli, che possono progressivamente disciogliersi attuando una cessione graduale e continuata della stessa senza che i suoi cristalli o grani si disperdano dalla sede di applicazione e producano un'antiestetica intensa colorazione rossa.

12. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti,



Piero Chiaro

per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di contenere un polimero adesivo ed essere applicabile mediante pressione sulla superficie di interesse per garantire la stabilità della sede e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso.

13. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere applicato mediante un elemento adesivo parzialmente sovrapposto e parzialmente sporgente oltre esso per aderire sulla superficie limitrofa alla zona di interesse, per garantire la stabilità della posizione e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso.

14. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere applicato mediante un elemento biadesivo (adesivo da entrambe le facce) frapposto tra il dispositivo, secondo l'invenzione, e la superficie di interesse per garantire la stabilità della posizione e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso.

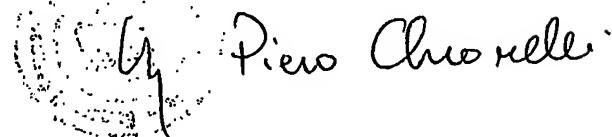
15. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere depositato sulla superficie esterna, o interna, di un cateter.

16. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere posto a contatto con i fluidi corporei anche, ma non esclusivamente, per mezzo di una sonda o altro dispositivo.

17. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere ancillare, cioè associato o contenuto in un altro dispositivo medico con altre finalità.

18. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere utilizzato in un cerotto, pellicola o benda applicato all'epidermide e/o al derma e/o altro tessuto o organo.

19. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere riassorbibile dal corpo umano, come gelatina di



Piero Chiarinelli

collagene, gel dell'acido ialuronico e suoi co-polimeri utilizzato, preferibilmente ma non esclusivamente, in forma di pellicola, anche spessa, o benda applicata nel cavo oro-faringeo o nasale, nel retto ed in vagina, ad un organo del corpo umano, all'epidermide e/o al derma e/o altro tessuto.

20. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico, caratterizzato dal fatto di rilasciare rifaximina assieme ad altri antibiotici e/o farmaci antinfiammatori e/o cortisonici e/o antidolorifici e/o anestetici e/o anticoagulanti.

21. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico, caratterizzato dal fatto di rilasciare rifaximina assieme ad altri antibiotici quali tetracicline e doxicicline.

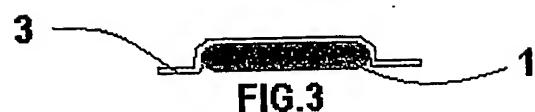
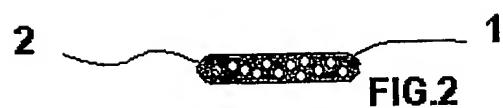
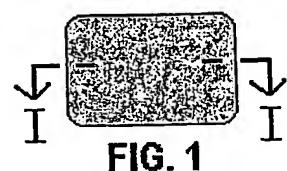
22. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina, nel retto, in vagina od in una qualsiasi cavità del corpo umano, come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico, preferibilmente ma non esclusivamente a forma di candeletta o ovoidale allungata, anche ma non esclusivamente, dotato di un filo, od altro mezzo, per il suo recupero alla fine dell'utilizzo.

23. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per uso veterinario.



Pino Chiarrelli

PI 2000A 000013



Piers Cheshire

My

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.